

- теобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Крісанова Н. В. (Україна). — № u200809552; Заяв. 21.07.08; Опубл. 26.01.09. Бюл. № 2.
6. Патент України 71209 МПК C07D473/00 (3-метил-7-п-хлорбензил-8-п-хлорбензилліденгідразиноксантин, який виявляє антиоксидантну дію / Романенко М. І., Євсєєва Л. В., Крісанова Н. В. (Україна). — № u200809550; Заяв. 21.07.08; Опубл. 12.01.09. Бюл. № 1.
7. Синтез і фізико-хімічні властивості гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8)метилтіоацетатних кислот / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова [та ін.] // Запорізький медичний журнал. — Запоріжжя, 2012 — № 3 (72) — С. 53-57.
8. Шифрин Г.А. Краткий курс управления биостойчивостью организма/Г.А. Шифрин, А.Г. Шифрин. — 2009, 144 с.
9. Bruce Alberts, et al. *Molecular Biology Of The Cell*. — 5th ed. — New York: Garland Science, 2007
10. Dean R.T., Hunt J.V., Grant A.J. et al. // *Free Radikal Biol. Med.* — 1991. — Vol. 11, N12. — P. 161- 165.
11. Halliwell B. *Free Radicals in Biology and Medicine* / B. Halliwell, J. M. Gutteridze. — Clarendon Press, Oxford, 2007. — Ed 4. — 704 p.
12. <http://www.chemicalize.org>.
13. <http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index.html>.

UDC: 615.31:547.857.4'572.3/.6'211.024:615-222

А. С. Шкода, М. В. Дячков, Е. В. Александрова, И. Ф. Беленичев
Запорожский государственный медицинский университет

ПОИСК МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИХ БАВ СРЕДИ БЕНЗИЛИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНИЛ-8-МЕТИЛТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ.

В статье представлены результаты исследований антиоксидантной активности бензилденгидразидов 3-бензилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты с использованием *in vitro* метода путем неферментативной инициации свободнорадикального липоперекисления, установлены определенные закономерности «структура — биологическое действие» и установлен вероятный механизм антиоксидантного действия.

Ключевые слова: производные 3-бензилксантина, АОА, ПОЛ.

UDC: 615.31:547.857.4'572.3/.6'211.024:615-222

A. S. Shkoda, M. V. Dyachkov, E. V. Aleksandrova, I. F. Belenichev
Zaporizhzhya state medical university

SEARCH BAC STABILIZATORS OF MEMBRANES AMONG BENZYLILIDENHYDRAZIDE 3-BENZYL- XANTHINYL- 8 — THIOACETIC ACID.

In the article the results of researches of antioxidant activity of benzylilidenhydrazide 3- benzylxanthinil- 8 — thioacetic acid re presented with the use of *in vitro* of method by notenzymic initiation of free-radical lipooveroxidation, certain conformities to law are set a “structure is a biological action” and the credible mechanism of antioxidant action is set.

Key words: derivatives 3-benzylxanthines, antioxidant activity, peroxide oxidization of lipids.

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Надійшла до редакції:

25.06.2013 р.

УДК: 547.857.4.057.03/.04:543.422.27/.4:57.021

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, М. І. РОМАНЕНКО, О. М. КАМИШНИЙ, Н. М. ПОЛЩУК
Запорізький державний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО-1-ЕТИЛТЕОБРОМІНІВ

*Розроблені прості препаративні методи синтезу неописаних раніше в літературі 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів — потенційних біологічно активних сполук. Будова синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. За допомогою розрахованих молекулярних дескрипторів показано перспективність подальших досліджень *in vitro* та *in vivo* синтезованих речовин. Вивчено протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну активність одержаних сполук.*

Ключові слова: теобромін, синтез, ПМР-спектроскопія, біологічна дія, протимікробна дія, протигрибкова дія, антиоксидантна активність.

ВСТУП

Сучасні антибіотики і синтетичні антимікробні препарати займають провідне місце в лікуванні бактеріальних інфекцій [1-3]. Незважаючи на високу вибірковість дії, антибіотики викликають ряд побічних ефектів: алергічні реакції, суперінфекції (дисбактеріоз, ослаблення імунітету) і токсичні явища (диспепсію, флебіти, порушення функції печінки і нирок та ін) [4-6]. Слід зазначити, що в останні роки значно зросла частота грибкових захворювань. Це пов'язано з різким збільшенням числа факторів ризику розвитку мікозів (активна антибіотикотерапія, проведення реанімаційних заходів, використання глюкокортикоїдних і імуносупресивних препаратів та ін.).

На сьогоднішній день досить актуальною є проблема перекисного окислення ліпідів. Даний процес є складовою частиною оксидативного стресу, який лежить в основі різноманітних хвороб серцево-судинної системи. Слід зазначити, що оксидативний стрес викликає не тільки ковалентну модифікацію ліпідів, а й білків, нуклеотидів, вітамінів та ін.

Виходячи з вищевказаного, розробка сучасних фармакологічних препаратів з протимікробною, протигрибковою, антиоксидантною дією є актуальним і перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

Раніше нами була показана перспективність пошуку антиоксидантів серед похідних теоброміну [7-11].

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літера-

турі 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів та вивчення їх протимікробної, протигрибкової та антиоксидантної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО-d6 або ДМСО-d6 + CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Синтез 8-гідразино-1-етилтеоброміну (2). Суміш 2,87 г (0,01 моль) 8-бромо-1-етилтеоброміну (1) [12], 5 мл (0,1 моль) гідразину гідрату, 40 мл Н₂О, 10 мл діоксану кип'ятять 1 годину, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують із водного діоксану.

Синтез 1-етилт-8-п-метилбензиліденгідразинотеоброміну (3). Суміш 1,2 г (5 ммоль) 8-гідразино-1-етилтеоброміну (2), 1 мл (6 ммоль) *p*-метилбензальдегіду, 15 мл Н₂О, 30 мл етанолу, 5 крапель НСІ кип'ятять 10 хвилин, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, пропанолом-2, естером, сушать.

Аналогічно отримують сполуки (4–7).

Для первинного скринінгового дослідження новосинтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грам-позитивних, так і грам-негативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [13]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожну пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (106 КУО/мл).

Визначали мінімальні інгібуючу концентрацію (МІК). В якості розчинника сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [14, 15].

Дані з біологічної дії похідних 8-амінозаміщених 1-бензилтеобромінів наведено в таблиці 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Взаємодією 8-бромо-1-етилтеоброміну (1) з гідразину гідратом був отриманий 8-гідразино-1-етилтеобромін (2), подальша взаємодія якого з відповідними ароматичними альдегідами, піридин-3-карбальдегідом в середовищі ізопропілового спирту в присутності каталітичної кількості хлоридної кислоти привела до утворення неописаних раніше в літературі 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів (3–7) (схема 1).

Будову синтезованих сполук однозначно доведено даними ПМР-спектроскопії (табл. 2). Так, у ПМР-спектрах одержаних сполук 3–7 реєструються сигнали етильного залишку у вигляді квартетів при 3,91–3,78 м.ч. з інтенсивністю 2 протонні одиниці (метиленові протони) та триплетів при 1,13–1,01 м.ч. з інтенсивністю 3 протонні одиниці (метильні протони). Наявність N⁷- та N³-метильних груп в молекулі ксантину підтверджується сигналами в ділянці 3,96–3,87

м.ч. та 3,41–3,28 м.ч. відповідно у вигляді інтенсивних синглетів. Протони гідразинового фрагменту зафіксовані в слабкому полі (11,97–11,31 м.ч.) у вигляді синглетів, а N=CH угруповання — у вигляді синглетів при 8,99–7,96 м.ч. Наявність ароматичного залишку в сполуках 3, 4 та 7 підтверджується наявністю двох дублетів з інтенсивністю у 2 протонні одиниці в ділянках 7,56–7,53 м.ч. та 7,40–7,21 м.ч. Розташування атому хлору в орто-положенні ароматичного замісника підтверджується синглетом при 7,94 м.ч. та мультиплетом в ділянці 7,45–7,34 м.ч. Форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків у положенні 8 повністю відповідає їх будові.

Попередньо були проведені розрахунки властивостей синтезованих сполук на відповідність «правилам п'яти» Ліпінські [16], адже сполуки з поганою проникністю вважаються малоперспективними. Було встановлено, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0 (табл. 4). Надалі був використаний фільтр Гхоша [17]. Як видно із наведених в таблиці 4 даних, значення полярної поверхні (*Polar Surface Area*) та молекулярної рефракції не перевищують 140 Å² та 130 м³/моль відповідно, а отже сполуки відповідають критеріям Гхоша.

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати абсорбційні характеристики, проникність через гематоенцефалічний бар'єр та встановити ймовірні транспортні форми крові синтезованих сполук. Так, передбачається, що синтезовані речовини стабільні при рН=2 та пасивно абсорбуються в тонкому кишечнику (табл. 5). Сполуки 3-6 ймовірно транспортуватимуться в комплексі з ліпопротеїнами плазми крові, а 1-етил-8-(піридин-3-іл)метиліденгідразинотеобромін (7) буде переважно зв'язуватись з кислими α₁-глікопротеїнами та альбумінами. Як видно із наведених в таблиці 5 даних, для всіх синтезованих сполук характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Надалі нами був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 6).

Таким чином отримані дані показують доцільність подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження *in vitro* показали, що всі сполуки (за винятком 1-етил-8-(піридин-3-іл)метиліденгідразинотеоброміну (7)) за показником АОА в концентрації 10⁻³ моль/л перевищують еталони порівняння (табл. 3). Найактивнішою сполукою

в зазначеній концентрації є 1-етил-8-*n*-метилбензиліденгідразинотеобромін (3). Заміщення метильного радикала в *para*-положенні бензиліденгідразинового фрагменту на ізопропіловий призводить до зниження АОА, а заміна на атом хлору — майже не змінює показник антиоксидантної дії відносно сполуки 4. Слід зазначити, що наявність атому хлору в молекулі 1-етил-8-*o*-хлорбензиліденгідразинотеоброміну (5) не викликає різкого зниження показника АОА і в концентрації 10⁻⁷ моль/л зазначена сполука активніша за аскорбінову кислоту на 14,1%. Наявність розгалуженого радикала в структурі 1-етил-8-*n*-ізопропілбензиліденгідразинотеоброміну (4) призводить до різкого зниження антиоксидантної дії із зменшенням концентрації: різниця між показниками АОА в концентрації 10⁻³ моль/л та 10⁻⁷ моль/л складає 65,53%.

Антиоксидантна активність 1-етил-8-(піридин-3-іл)метиліденгідразинотеоброміну (7) порівнянн з активністю аскорбінової кислоти (поступаючись 10,84% та 7,22% в концентраціях 10⁻³ моль/л та 10⁻⁷ моль/л відповідно).

Таким чином серед перспективних антиоксидантів можна виділити сполуки 3, 4 та 7.

У ході первинного скринінгового дослідження протимікробної активності 8-бензиліденгідразинопохідних відносно референтних штамів мікроорганізмів і грибів роду *Candida* встановлено, що серед досліджених речовин найбільш активною виявилась сполука 3. 1-Етил-8-*n*-метилбензиліденгідразинотеобромін (3) виявив високу протимікробну активність до *Staphylococcus aureus* і за цим показником наближається до ампіциліну. Високу протигрибкову активність до тест-штаму *Candida albicans* виявили 1-етил-8-*n*-ізопропілбензиліденгідразинотеобромін та сполука 3, активність яких прирівнюється до ністатину.

Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

ВИСНОВКИ

Розроблено доступні лабораторні методи синтезу 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів, будова яких доведена даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії.

Були використані методи молекулярного моделювання для прогнозування властивостей одержаних речовин.

Вивчено протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну дію синтезованих сполук, встановлені пріоритети для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Хуснутдиева Л.М. Межбактериальные взаимодействия // Журн. микробиол. — 2003. — №4. — С.3–8.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. — 1200 с.
3. Крюков А.И., Туровский А.Б. Этиотропная терапия бактериального синусита // Consilium medicum: пульмонология (прилож.). — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 7-10.
4. Pallasch T.J. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. Medscape Newsletters // J. N. J. Dent. Assoc. — 2000. — Vol. 71, № 2. — P. 14–15.
5. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 851–854.
6. Health care Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee / O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser et al. // MMWR Recomm. Rep. — 2004. — Vol. 53, № 3. — P. 1–36.
7. Пат. № 18713 Україна, МПК C07D 473/00. 1-п-Метилбензил-8-м-метоксибензиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко, Р. В. Жмурін, І. Ф. Беленічев — №u200605854 ; заявл. 29.05.06 ; опубл. 15.11.06 , Бюл. № 11 .
8. Пат. № 21412 Україна, МПК C07D 473/00. 1-п-Хлорбензил-8-(піридин-3-іл)метиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Р. В. Жмурін, І. Ф. Беленічев, Г. М. Милосердова — № u200610204 ; заявл. 25.09.06 ; опубл. 15.03.07, Бюл. № 3 .
9. Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-N-(фурил-2)метиламіно-1-п-хлорбензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Б. А. Самура, Н. В. Крісанова — № u200809552 ; заявл. 21.07.08 ; опубл. 26.01.09 , Бюл. № 2 .
10. Синтез та вивчення антиоксидантної активності 8-*R*-аміно-1-бензилтеобромінів / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, Н. В. Крісанова, О. О. Мартинюк // Вісник фармації. — 2009. — № 1 (57). — С. 3-6.

ЗМІСТ

ТЕЗИ

- Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. П. 1-п-хлоробензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран, В.І. Корнієнко // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. — Запоріжжя. — 2012. — №2 (8). — С. 44-47.
- Синтез та фізико-хімічні властивості 1,8-дизамічених теоброміну — потенційних біоактивних сполук / Д.Г. Іванченко, М.В. Назаренко, М.І. Романенко, О.О. Пахомова // Укр. хім. журн. — 2013. — Т.79, № 6. — С. 115–121.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : Метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; . — К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. — 38 с.
- Pat. 5726063 USA, G01N 33/52. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. — appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.
- Беленічев І. Ф. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах in vitro : Метод. реком. / І. Ф. Беленічев, Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв, С. І. Коваленко. — К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
- Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Ch. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — № 46. — P. 3-26.
- Ghose A. K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // J. Comb. Chem. — 1999. — № 1. — P. 55-68.

УДК: 547.857.4.057.03/.04:543.422.27/.4:57.021

Д. Г. Іванченко, Н. І. Романенко, А. М. Камышний, Н. Н. Полищук

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-БЕНЗИЛЕНГИДРАЗИНО-1-ЭТИЛТЕОБРОМИНОВ

Разработаны простые препаративные методики синтеза неописанных ранее в литературе 8-бензилиденгидразино-1-этилтеоброминов — потенциальных биологически активных соединений. Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и ПМР-спектроскопии. С помощью рассчитанных молекулярных дескрипторов показана перспективность дальнейших исследований in vitro и in vivo синтезированных веществ. Изучены противомикробная, противогрибковая и антиоксидантная активности полученных соединений.

Ключевые слова: теобромин, синтез, ПМР-спектроскопия, биологическое действие, противомикробное действие, противогрибковое действие, антиоксидантная активность.

UDC: 547.857.4.057.03/.04:543.422.27/.4:57.021

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, A. M. Kamyshny, N. M. Polishchuk

Zaporizhzhya state medical university

SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-BENZYLIDENHYDRAZINO-1-ETHYLTHEOBROMINES

Simple preparative synthesis methods for previously undescribed 8-benzylidenhydrazino-1-ethyltheobromines — potential biologically active compounds have been developed. The structures of synthesized compounds have been proven by the data of elemental analysis and NMR-spectroscopy. Using the calculated molecular descriptors, the prospective viability of further studies in vitro and in vivo synthesized substances has been shown. The antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of the obtained compounds have been explored.

Key words: theobromine, synthesis, NMR-spectroscopy, biological action, antimicrobial action, antifungal action, antioxidant activity.

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Надійшла до редакції:

25.06.2013 р.

ЗВ'ЯЗОК BSMI-APAI-TAQI ГАПЛИТИПВ ГЕНА VDR З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

О. В. Атаман, О. А. Обухова, В. В. Будко, В. Ю. Гарбузова 8

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ОКСАМОЇЛЬНИХ ПОХІДНИХ АМІНОЕТАНОВОЇ ТА АМІНОБУТАНОВОЇ КИСЛОТ

Н. І. Банна, В. М. Савченко 8

WINE YEAST SACCHAROMYCES CEREVISIAE FOR GRAPE POMACE FERMENTATION AND ETHANOL PRODUCTION FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

V. N. Bayraktar 9

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТА В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ОВУЛЯЦІЇ І ІМПЛАНТАЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ

Т. В. Блашків, Р. І. Ячній 11

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ НА ГЕНОМ КЛІТИН КУМУЛЮСНОГО ОТОЧЕННЯ ООЦИТІВ У МИШЕЙ

Т. Ю. Вознесенська, Т. М. Бризгіна, В. С. Сухіна, К. Г. Максимчук, Т. В. Блашків . . . 12

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ СТУДЕНТІВ ГРОМАДЯН КИТАЮ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ПРОЦЕСУ АДАПТАЦІЇ

Е. О. Глазков 12

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ АМІНОГУАНІДИНУ НА РОЗВИТОК СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

М. Р. Хара, Н. А. Головач 13